

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année Universitaire : 1973 - 74

Thèse n° 136

THESE

pour le **DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 28 février 1974

PAR

Françoise NOULET - MARC - VERGNES

**La leucinose intermittente
à propos d'une observation**

JURY

**MM. le professeur DALOUS
le professeur CARTON
le professeur BARTHE
le professeur GHISOLFI
le professeur GOUZI**

**Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant**

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année Universitaire : **1973 - 74**

Thèse n° 136

THESE

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le

PAR

Françoise NOULET - MARC - VERGNES

**La leucinoase intermittente
à propos d'une observation**

JURY

**MM. le professeur DALOUS
le professeur CARTON
le professeur BARTHE
le professeur GHISOLFI
le professeur GOUZI**

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant

UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY

UNIVERSITY OF LEIDEN LIBRARY

THESE

DE WETENSCAPEN

DE WETENSCAPEN

1911

DE WETENSCAPEN

DE WETENSCAPEN



DE WETENSCAPEN

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année Universitaire : **1973 - 74**

Thèse n° 136

THESE

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le

PAR

Françoise NOULET - MARC - VERGNES

**La leucinose intermittente
à propos d'une observation**

JURY

**MM. le professeur DALOUS
le professeur CARTON
le professeur BARTHE
le professeur GHISOLFI
le professeur GOUZI**

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546624_0025

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. MONNIER
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. RUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. ROUSSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JANIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile	M. PASQUIE	Purpan
et Orthopédie		
Clinique Chirurgicale Orthopédique	M. FICAT	Rangueil
et Traumatologie		
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées	M. BAZEX	Purpan
et Syphilitiques		
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Cliniques des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile	M. DALOUS	Purpan
et Puericulture		

Clinique Médicale de la première enfance	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale	M. CLAUD	Purpan
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWNSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. ALIVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIER	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BINES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZE-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séminologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEI	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TAILLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

Médecine Générale	M. AULET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LAUREN M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan
Chirurgie Générale	M. SAMBAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. NIBET	Rangueil
Physiologie	M. GERAL	Rangueil

MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGREGES

Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENOUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GURAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOUR	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil

Hépatogastro-Entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Médecine Interne	M. PEDOU R.	Purpan
Médecine de Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GURAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. UTHEZA G.	Purpan
Plastique		
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Générale Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Physiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-Physiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Psychiatrie	M. MORON P.	Rangueil
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Radiologie	M. PUTONS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

Liste arrêtée le 17 10 1973

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MON MARI

A JORDANE ET A PAUL

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DALOUS

Professeur de Clinique Médicale Infantile A

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions de nous
faire le grand honneur de présider
notre jury de thèse.

Nous lui exprimons notre grande
reconnaissance et notre profond res-
pect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur CARTON
Maitre de Conférence agrégé de Cancérologie
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes très sensibles à la sympathie et à la bienveillance qu'il nous a constamment témoignées. Sa présence à notre jury nous honore et nous l'en remercions bien vivement.

Monsieur le Professeur BARTHE
Maitre de Conférence agrégé de Pédiatrie

Nous le remercions de bien vouloir juger ce travail, en nous faisant l'honneur de siéger à notre jury de thèse. Nous vous prions de croire à notre gratitude et à notre dévouement.

Monsieur le Professeur GHISOLFI
Maitre de Conférence agrégé de Pédiatrie

Vous nous avez guidés, de vos conseils éclairés, dans la réalisation de ce travail. Nous avons aujourd'hui l'honneur de vous offrir l'hommage de notre bien modeste travail et nous vous prions d'agréer notre plus vive reconnaissance.

Monsieur le Professeur GOUZI
Maitre de Conférence agrégé
Chirurgien des hôpitaux

En témoignage de gratitude pour avoir bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

INTRODUCTION

La maladie des urines à odeur de sirop d'érable appelée aussi LEUCINOSE est un désordre métabolique, provoqué par l'incapacité de métaboliser les acides aminés à chaîne ramifiée : leucine, valine, iso-leucine lesquels, avec leurs acides cétoniques et hydroxylés correspondants s'accumulent dans toutes les sécrétions du corps, notamment dans le sérum et dans les urines. Cette incapacité à métaboliser les Acides Aminés est due à un défaut enzymatique du niveau de la décarboxylation oxydative des acides cétoniques.

Dans sa forme habituelle, la leucinoïse se caractérise par un début précoce, à la fin de la première semaine de vie, après un intervalle libre normal. Le tableau clinique associe des troubles digestifs : refus de boire (souvent le premier signe) difficulté de la succion, troubles de la déglutition avec encombrement et fausse route; des troubles respiratoires : respiration irrégulière, apnées, accès de cyanose et de pâleur; des signes neurologiques : altération de la conscience, somnolence, léthargie, coma, disparition des réflexes archaïques particulièrement du réflexe de Moro, hypertonie permanente plus rarement hypotonie ou alternance de rigidité et de flaccidité sur lesquels se greffent des paroxysmes en opisthotonos et des mouvements anormaux : extension des bras, mouvements de pédalage ou de "boxe" au ralenti.

L'évolution se fait rapidement vers la mort par aggravation progressive ou broncho-pneumonie en quelques semaines.

.../...

Dans un certain nombre de cas les troubles sont d'apparition plus tardive et atténués et l'évolution se prolonge durant les deux premières années, laissant apparaître un retard psychomoteur important.

A côté de ces deux formes, de loin les plus fréquentes, des observations "variantes" d'apparition tardive et d'évolution intermittente ont été rapportées, posant des problèmes de diagnostic, biologique, enzymatique, et thérapeutique très particulier. C'est une observation de ce type que nous allons étudier ici. Nous ferons ensuite une revue générale des différents cas de leucinose à forme intermittente qui ont été rapportés jusqu'ici. Puis nous comparerons notre observation avec celles déjà publiées; mais tout d'abord nous ferons un bref rappel historique suivi d'un rappel biochimique du métabolisme normal des acides aminés ramifiés.

HISTORIQUE

En 1954, les premiers MENKES, HURST et CRATZ décrivent une sévère maladie neurologique précoce et fatale dans une famille où quatre des six enfants meurent dans les cinq premières semaines de vie. Les principaux signes étaient des vomissements, une hypertension généralisée, et une odeur de sirop d'érable dans les urines. En raison de cette odeur particulière des urines, cette maladie fut appelée, maladie des urines à odeur de sirop d'érable.

En 1957, WESTALL, DANCIS, et MILLER décrivent un enfant avec des dégâts cérébraux, qui avait une odeur identique des urines; cet enfant mourut à l'âge de vingt mois.

WESTALL, montra que dans ce cas, le taux des Acides Aminés à chaîne latérale transitoire était augmenté dans le sang et dans les urines. Les acides organiques urinaires qui contribuaient à donner particulière des urines correspondaient aux acides cétoniques de ces Acides Aminés.

En 1960, DANCIS montra que le défaut métabolique était dû à une déficience primaire des enzymes de décarboxylation de ces acides cétoniques, déficience prouvée dans les leucocytes et les fibroblastes de ces malades.

Depuis ces premières descriptions une soixantaine d'observations de la leucinose dans sa forme classique, aiguë ont été publiées.

Par contre les observations de la variante tardive et intermittente de la leucinose sont encore

.../...

peu nombreuses. Le premier cas a été rapporté par MORRIS en 1961 dans une famille Californienne, où un second cas fut identifié ultérieurement. KILL et ROKKONES ont ajouté deux nouveaux cas en 1964 dans une famille Norvégienne. Et depuis une dizaine de cas ont été publiés.

III

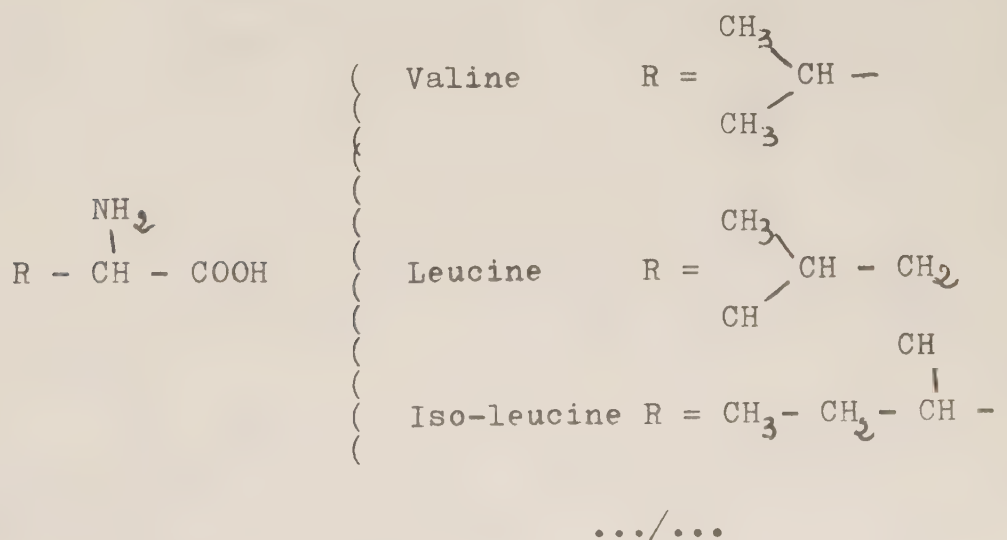
RAPPEL BIOCHIMIQUE

I) - Métabolisme normal des Acides Aminés ramifiés

Avant d'envisager l'étude clinique du cas de leucinoase nous allons faire un bref rappel biochimique du métabolisme normal des Acides Aminés à chaîne ramifiée.

Comme le rappelle DANCIS la valine, la leucine et l'isoleucine sont appelées Acides Aminés à chaîne ramifiée parce qu'ils contiennent chacun un groupement méthyle qui ne fait pas partie de la chaîne la plus longue. Ce sont des Acides Aminés essentiels.

Il est évident que l'erreur métabolique de la maladie des urines à odeur de sirop d'érable est une erreur de la dégradation de ces Acides Aminés.



Le catabolisme de la valine, de la leucine et de l'iso-leucine commence par la perte du groupement aminé par désamination oxydative ou par transamination, cette dernière survenant chez la plupart des tissus vivants.

L'acide alpha ceto glutarate est le plus commun des acides alpha cétoniques qui peut fonctionner comme recepteur de NH_2 dans la transamination. Il s'associe avec la valine, la leucine et l'iso-leucine les convertissant en acides alpha cétoniques correspondants.

Le co-facteur qui sert de lieu à la transamination est la vitamine B₆ sous forme de pyridoxal ou pyridoxamine. Une réaction enzymatique reversible entre le pyridoxal phosphate et l'acide aminé produit la base de SCHIFF. L'hydrogène et les changements de double liaison aboutissent à la base de SCHIFF isomérique laquelle se sépare ensuite en acides cétoniques et en phosphate pyridoxamine.

Les acides alpha cétoniques sont dégradés ensuite par décarboxylation oxydative. Cette réaction a été montrée pour les acides pyruviques et alpha ceto glutariques. Ce mécanisme a été étudié chez l'animal et non chez l'homme mais on pense qu'il est identique.

La marche initiale de la décarboxylation oxydante commence par l'élimination du dioxyde de carbone à l'aide du pyrophosphate de thiamine qui est lié par une liaison covalente au fragment décarboxylé. La réaction parait être reversible.

Ensuite le complexe pyrophosphate de thiamine est oxydé par l'acide lipofique. L'acide lipofique réduit est lié par une liaison covalente à l'acide décarboxylé.

Un 3ème co-facteur le co-enzyme A remplace l'acide lipofique réduit pour former le dérivé co-enzyme A de l'acide décarboxylé.

Deux co-facteurs additionals : la flavine adenine dinucleotide et la nicotinamide adenine dinucleotide jouent un rôle dans les dernières réactions :

.../...

les produits finaux de la décarboxylation oxydative des acides cétoniques - alpha iso valérique, alpha isocaproïque et alpha méthylvalérique sont respectivement les acides isobutyriques, isovalériques et alpha méthylbutyriques.

Les sentiers métaboliques des acides gras transitoires ne sont apparemment pas concernés par l'anomalie biochimique de la leucinose.

Beaucoup de tissus vivants peuvent décarboxyler les acides aminés à chaîne ramifiée mais les tissus humains qui contiennent le plus d'enzymes et sont les plus fragiles à étudier sont les leucocytes et les fibroblastes.

2) - METHODES D'ETUDE DU METABOLISME DES ACIDES AMINES

Nous allons étudier maintenant comment on mesure les Acides Aminés et les Acides Cétoniques, ainsi que l'activité décarboxylasique.

Les Acides Aminés sont mesurés par chromatographie sur papier ou sur colonne.

La chromatographie sur papier utilise 10 ml de sang ou de plasma avec comme solvant un mélange butanol - acide acétique - eau.

La chromatographie sur colonne est plus commode et plus précise pour la détermination quantitative des Acides Aminés à chaîne ramifiée et se fait après la chromatographie sur colonne.

Les taux normaux sont :

isoleucine	: 0,8 à 1,5
leucine	: 1,5 à 3
valine	: 2,6 à 3

Dans le cas de leucinose ces taux sont très augmentés. Les Acides Cétoniques sont mis en évidence par la réaction au dinitrophenylhydrazine.

Pour cela à 1 ml d'urine on ajoute 4 ml d'une solution à 0,1% de 2,4 dinitrophénylhydrazine dans de l'acide chlorydrique.

Lorsque la réaction est positive il se forme un précipité jaune.

Après 10 minutes on extrait le précipité avec de l'éther.

On extrait l'éther avec 10% de carbonate de sodium. Le précipité jaune obtenu des dinitrophénylhydrazones devient liquide et ensuite rouge profond après addition d'un volume égal d'hydroxyde de sodium.

Le dinitro phenylhydrazone des acides cétoniques peut être identifié par chromatographie.

La chromatographie sur papier a été largement utilisée. La chromatographie sur lame mince donne une séparation plus rapide.

L'élution des taches dans une solution de carbonate de sodium à 10 g% permet une évaluation semi-quantitative par lecture au spectrophotomètre (absorption à 380 mμ) La réduction catalytique des dinitrophényl hydrazones permet le retour aux acides aminés correspondants qui sont analysés par chromatographie sur colonne.

L'acide hydroxy - 5 indolyl - acétique est dosé dans les urines selon la technique d'Udenfriend.

L'acide indolyl - lactique est caractérisé par chromatographie bidimensionnelle sur papier.

L'acide p-hydroxy-phényl-lactique est isolé par le même système.

L'étude de l'activité enzymatique des décarboxylases a été faite sur des leucocytes et des fibroblastes.

L'activité des déshydrogénases est déterminée selon d'Hsia et Inouye sur des fibroblastes, obtenus par biopsie de peau et sur des leucocytes.

Pour cela on utilise du carbone radioactif dans un milieu tamponné contenant des fibroblastes ou des leucocytes.

Après incubation et acidification du mélange le gaz carbonique radioactif est absorbé dans un mélange hydrosoluble et la radioactivité est mesurée par un compteur à scintillation.

Les degrés d'activité enzymatique des fibroblastes ou des leucocytes des malades atteints de leucineose sont exprimés en pourcentage de l'activité enzymatique des sujets normaux témoins.

Il existe des variations considérables entre les sujets témoins et les sujets atteints de leucineose.

Dans le cas de forme aiguë de maladie des urines à odeur de sirop d'érable l'activité enzymatique est pratiquement nulle.

Par contre dans la forme intermittente il existe une activité enzymatique faible de l'ordre de

I5 et 25% de l'activité normale ce qui explique que lors des conditions normales de vie, cette activité suffit à assumer le métabolisme normal, mais est insuffisante lorsque l'organisme subit une agression (intervention chirurgicale, infection intercurrente).

IV

OBSERVATION CLINIQUE II) - ETUDE CLINIQUE

Joelle F. est née le 18 octobre 1963 après une grossesse normale, menée à terme (poids de naissance 3 Kgs 300). Le père et la mère, non consanguins, sont bien portant, de même que le frère et la soeur.

Jusqu'à l'âge de 6 ans 1/2 son développement somatique et psycho-moteur a toujours été satisfaisant et elle n'a présenté aucune affection somatique sévère.

Le premier épisode pathologique survient début 1970. L'enfant présente pendant environ une semaine des vomissements incoercibles, de survenue apparemment brutale, sans cause apparente. Ces vomissements ne s'accompagnent d'aucun autre trouble fonctionnel ou désordre somatique. Ils entraînent très vite par leur intensité des désordres nutritionnels. Cet épisode se renouvelle et survient par "crises" dont la fréquence est de plus en plus rapprochée d'abord tous les deux mois, puis tous les mois. Ces crises ne sont prévenues ou réduites par aucun médicament ou régime alimentaire.

En Juin 1972, l'enfant présente un épisode aigu avec quatre jours de vomissements et altération de l'état général qui conduisent à l'hospitalisation.

L'examen à l'entrée montre une enfant à l'état général altéré (perte de 3 Kgs) avec des signes de déshydratation. Il n'existe pas d'autres troubles fonctionnels. On ne note pas de désordres somatiques, en particulier sur le plan abdominal ou infectieux. Il n'y a pas d'odeur anormale des urines. Les radiographies de l'abdomen sans préparation sont normales.

L'enfant est traitée par une réhydratation dirigée (perfusion glucosée et bicarbonatée). L'évolution a été favorable.

.../...

L'attention ayant été attirée par l'existence d'une acidose métabolique, au cours d'un syndrome émétisant, avec "trou anionique", l'étude immédiate des urines (réaction à la D. N. P. H.) a permis de déceler une élimination anormale d'acides cétoniques. Le diagnostic de leucinose a été confirmé par la chromatographie sur colonnes qui montre la présence d'un excès de leucine, iso-leucine, et valine dans le sang.

VALINE	: 80,69	(taux normal : $26,8 \pm 7,1$
LEUCINE	: 53,3	(taux normal : $16,3 \pm 6,1$
ISO-LEUCINE	: 33,56	(taux normal : $8,7 \pm 3,3$
METHIONINE	: 9,94	(taux normal : $2,7 \pm 0,8$
(Alloisoleucine)		

Il s'agit d'une leucinose intermittente par déficit partiel en décarboxylase des acides alpha cétoniques ramifiés.

Après 6 jours d'hospitalisation l'enfant sort de l'hôpital avec, comme traitement un régime hypoprotidique.

Deux mois plus tard l'enfant est à nouveau hospitalisée pour vomissements. Mais les perturbations biologiques ont été très minimes puisqu'on a pu éviter par un simple traitement par voie orale la décompensation biologique. Les perturbations métaboliques des Acides Aminés sont restées peu importantes :

<u>20 juillet 72</u>	<u>30 juillet 72</u>
VALINE : 32,75	36,24
ISOLEUCINE : 12,37	13,39
LEUCINE : 22,6	22,92

L'enfant avait bien supporté le traitement diététique et l'avait bien suivi.

En août 72 l'enfant est hospitalisée pour exploration de son trouble métabolique.

A la suite du traitement diététique on constate une très nette amélioration et les trois Acides Aminés ramifiés sont revenus à des taux pratiquement normaux. Ceci semble correspondre à l'amélioration clinique puisque l'enfant n'a eu qu'un seul

.../...

épisode de décompensation depuis le mois de juin et celui-ci de brève durée alors qu'au moment de sa première hospitalisation les crises survenaient tous les mois et même quelque fois plus souvent.

Les épreuves de charge en leucine, isoleucine et valine montrent que l'utilisation métabolique est tout à fait normale et il n'y a aucune insuffisance au niveau de la décarboxylation oxydative. Comme lors de sa première hospitalisation on avait décelé de manière certaine un trouble enzymatique présenté par cette enfant, on peut conclure au caractère transitoire des troubles présentés par cette enfant.

A nouveau le 15 septembre l'enfant a présenté une crise de vomissements mais qui ont été rapidement résolutifs (ils n'ont pas nécessité une hospitalisation).

Fin octobre 72 l'état général est très satisfaisant il n'existe aucune anomalie et l'examen biologique est normal.

2) ETUDE BIOCHIMIQUE

Méthodes

Les Acides Aminés: la caractérisation des Acides Aminés dans le sang et dans les urines est réalisée par chromatographie sur colonne.

La ceto-acidurie est mise en évidence par la réaction à la dinitro 2,4 phenyl hydrazine (DNPH)

La détermination de l'activité décarboxylasique n'a pu être faite, les parents étant opposés.

Résultats

I - Elément de diagnostic

La réaction de la D.N.P.H. était fortement positive lors des premiers examens.

Les taux plasmatiques de leucine, iso-leucine et valine sont augmentés. On note la présence d'allo iso-leucine. Les mêmes résultats sont retrouvés dans les urines (tableau I)

2 - Variation en cours d'évolution

Après le traitement diététique le taux plasmatique des acides aminés diminue.

On note la présence d'une augmentation des acides aminés ramifiés, en juillet, mais à un taux moindre qu'en juin. En octobre les taux sanguins sont redevenus normaux (tableau I)

La réaction à la D.N.P.H. positive en juin et juillet est redevenue négative en octobre.

3 - Etudes des charges en valine, leucine et iso-leucine.

Les épreuves de charge en leucine, valine iso-leucine (200 mg/kg) pratiquées en août 1972, montrent que l'utilisation métabolique est tout à fait normale (figures I - 2 et 3) en dehors des crises.

Après la charge en leucine et iso-leucine des traces d'allo-isoleucine apparaissent entre 1 H. et 24 H. après.

La réaction de la D.N.P.H. est négative.

Ceci est très important et ajoute une preuve de plus pour confirmer le diagnostic de leucinose.

En effet l'allo-iso-leucine est un isomère B de l'iso-leucine, l'iso-leucine étant le seul parmi les acides aminés à chaîne ramifiée à posséder deux carbone asymétriques et de ce fait à exister sous les deux formes isomériques. Normalement l'allo-iso-leucine ne se trouve pas dans les tissus vivants mais peut être formée dans l'organisme quand le taux d'iso-leucine a augmenté. On a montré que l'allo-iso-leucine était élevée dans le plasma d'un patient atteint de leucinose. De plus l'administration d'une dose simple de l'iso-leucine aboutit à l'apparition d'allo-iso-leucine dans le plasma et elle persiste pendant plusieurs jours.

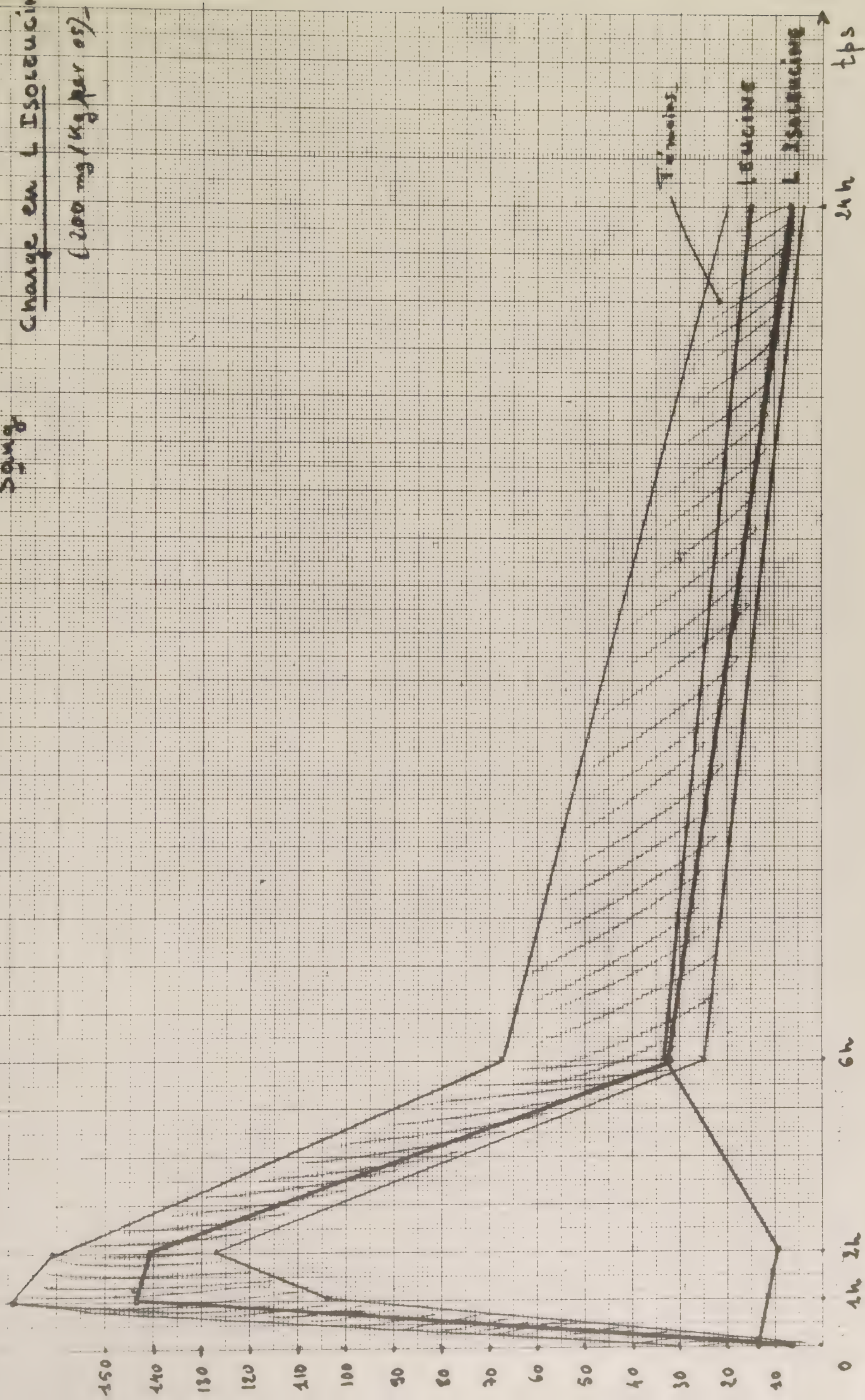
Aminés	9 Juin 1972		28 JUILLET 72	31 Juillet 72	30 octobre 72		TAUX NORMAUX
	SANG	URINES/L/24h	SANG	SANG	SANG		
GLYCINE	17,32	30,09	13,39	8,41	17,72		16,1 ± 5,7
ALANINE	22,21	8,14	30,06	12,36			22,2 ± 8,4
α AMINO BUTYR	8,26	1,97	2,99	3,02	1,51		24 ± 1,6
VALINE	<u>80,69</u>	8,69	32,75	38,24	20,38		268 ± 7,1
CYSTÉINE	13,09	9,13	10,89	6,99			11,7 ± 2,9
METHIONINE (Allo isoleucine)	<u>9,27</u>	1,97	3,42	2,71	2,8		2,7 ± 0,8
ISOLEUCINE	<u>34,55</u>	8,71	12,37	13,39	5,43		8,7 ± 3,3
LEUCINE	<u>54,75</u>	7,73	22,8	22,92	12,5		16,3 ± 6,1
β AMINO ISO BUT		13,94					
D N P H	CH	(+) en 30'	CH opalescent en 30'	Opalescent en 30'	(-)		
Acetest	(++)		(++)	(-)	(-)		
FeCl ₃	Brun		Brun	(-)	(-)		
Chromato sur papier	Tache NH ₂ Butyr		Tache NH ₂ Butyr	normale	normale		

↑ Bilan (charges L, V, I)

charges en Leucine (200 mg/kg) → Traces d'Alloisoleucine (2 heures après) } D N P H (-)
 Isoleucine → 1,53 mg/l " (1 à 24 h. après) } Acetest (-)
 Valine } FeCl₃ (-)

Sang

Charge en L Isotonic
(200 mg/kg par os)

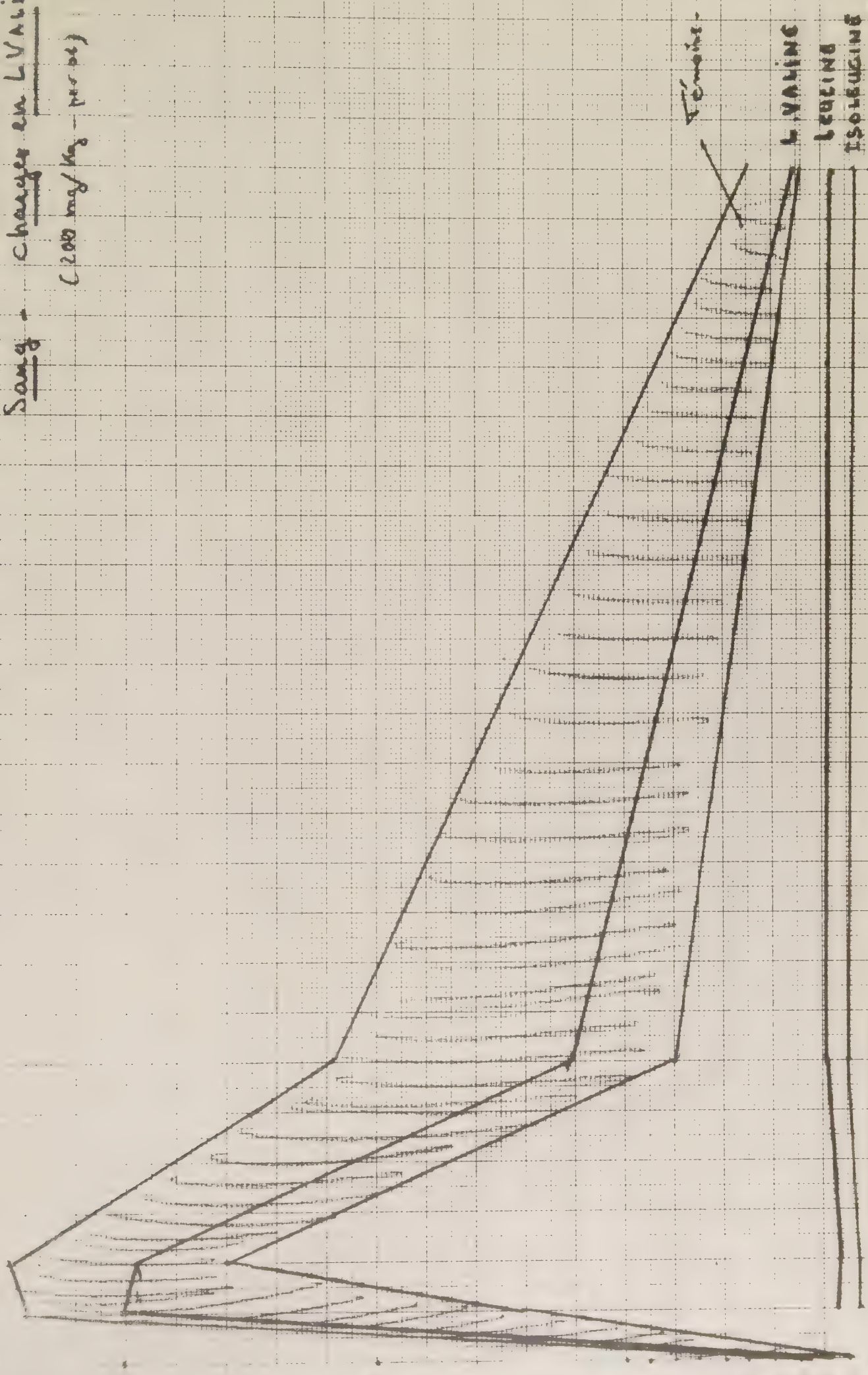


en mg/l

Joëlle

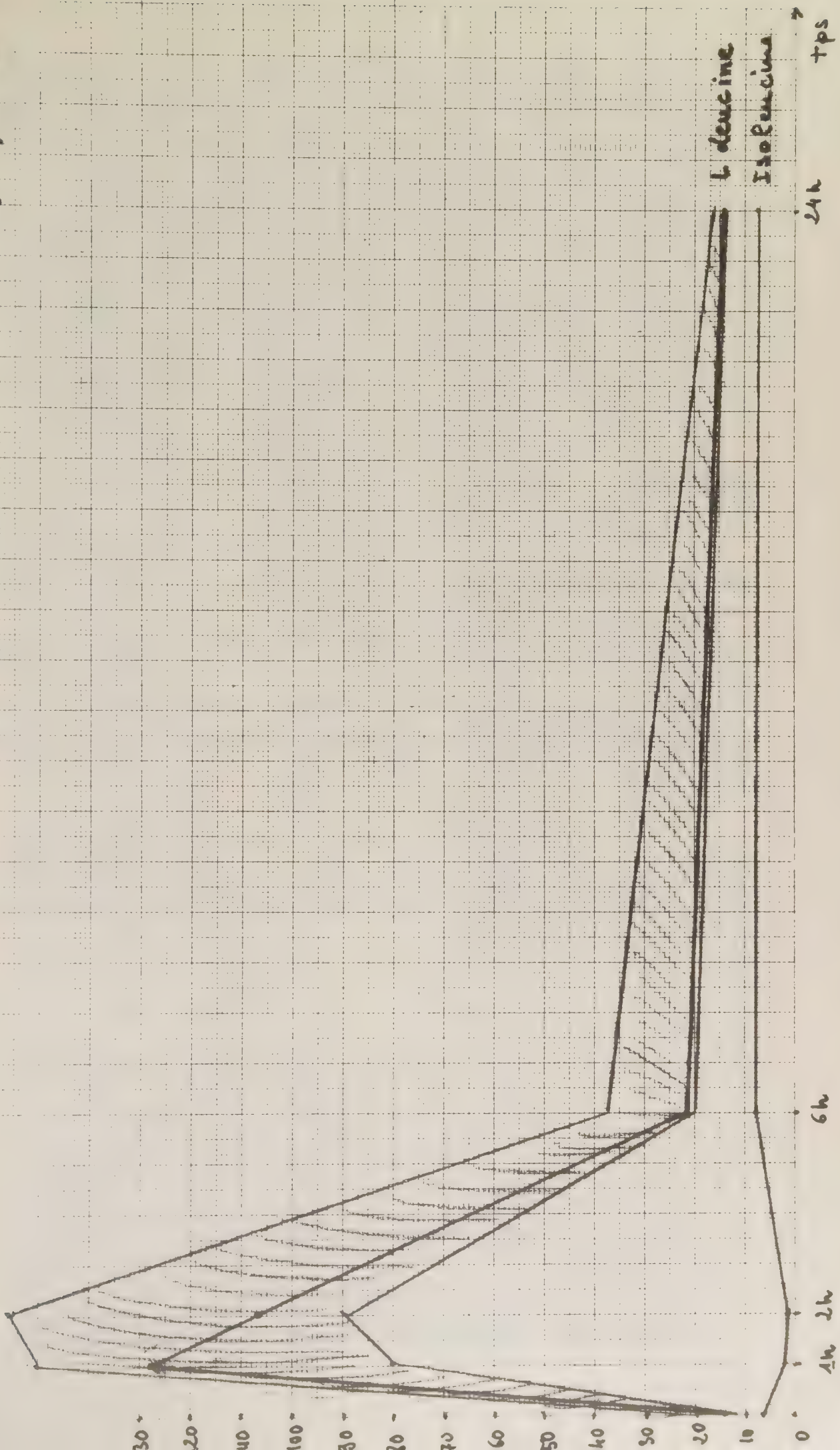
(22.8.72)

Sang - charges en LAINE
(200 mg/kg - par sé)



Femelle
Mâle

charge en L. Leucine
(200 mg / kg par os)



COMMENTAIRES

Chromatographie unidimensionnelle (alcool amylique, éthanol, eau) réalisée à partir d'échantillons d'urines (dépôts : 150 μ l) prélevés au cours d'une crise de cétose.

- chromatographie n° 1 : l'enfant présente des vomissements depuis cinq à six heures.
- chromatographie n° 2 : la "crise" de cétose évolue depuis vingt heures.
- chromatographie n° 3 : échantillon d'urine prélevé vingt-quatre heures après le début clinique.

Les cétoacides (acide pyruvique, acide alpha céto isocaproïque, acide alpha céto bêta méthyl valérique, acide alpha céto isovalérique) qui ne sont pas normalement présents dans les urines, sont de mieux en mieux identifiés.

Page 1

Math

Page 1

A. 17
X

1

2

3



1. 100
2. 100
3. 100

1. 100
2. 100
3. 100

1. 100
2. 100
3. 100

1. 100
2. 100
3. 100

1. 100
2. 100
3. 100

1. 100

1. 100

1. 100

1. 100

REVUE GENERALE

I) - LES OBSERVATIONS

DANCIS (1), en 1968, décrivit quatre observations de leucinoïse intermittente.

Les deux premiers cas furent observés en Norvège, dans une même famille. Le premier montre un garçon de huit ans sans aucun antécédent pathologique notable, hospitalisé après trois jours de température, céphalées, vomissements. Malgré le traitement aussitôt institué, le coma augmenta rapidement et le jeune garçon mourut. A l'autopsie on découvrit une dégénérescence spongieuse du cortex et quelques nécroses dans les cellules des grains du cervelet. Deux faits importants étaient notés :

1) - Peu de temps avant la mort une odeur de sirop d'érable était remarquée dans les urines de cet enfant.

2) - Un soeur plus jeune fut admise à l'hôpital pour une histoire pathologique identique, mais avait guéri. A l'examen des urines, les médecins trouvèrent une augmentation du taux des acides aminés et cétoniques.

Le troisième cas fut observé dans une famille américaine chez un bébé de dix mois; à cet âge là apparut une série d'épisodes d'ataxie, associés à une odeur de sirop d'érable dans les urines. A l'examen des urines on trouva une augmentation des acides aminés et cétoniques à chaînes latérales. Entre les épisodes d'ataxie, le petit garçon était parfaitement normal. Quand il eut dix neuf mois sa

.../...

famille entreprit un long voyage au cours duquel il manifesta des troubles sérieux. A son arrivée il était semi-comateux et fut hospitalisé; le traitement amène une amélioration rapide mais l'enfant ne sembla pas revenir à un état normal et au bout d'un certain temps le fait que son cerveau avait des lésions irréversibles fut une certitude. Cependant quelques mois plus tard on décide de lui donner un régime pauvre en protéine ce qui amena une amélioration rapide et évidente. Retrospectivement on réalisa que pendant ce long voyage l'enfant avait bu de grandes quantités de lait parce qu'il avait soif et que les quantités de protéines ingérées étaient excessives. A l'âge de quatre ans et demi l'enfant subit une agmydalectomie et une adenoïdectomie. Dans les suites opératoires il eut une sévère hémorragie naso-pharyngée et une transfusion fut nécessaire. Mais l'état général se détériore rapidement. Une odeur de sirop d'érable apparut dans les urines. L'enfant sombra dans le coma et mourut rapidement. On pensa que le sang ingéré entraînait une surcharge de protéine semblable, mais plus importante que celle causée par l'excès de lait.

Le quatrième cas est celui d'une petite fille qui, à seize mois, à la suite d'une otite moyenne présenta une ataxie suivie de coma. Elle réagit bien au traitement, eut ensuite trois épisodes semblables en neuf mois, accompagnés chaque fois d'une odeur de sirop d'érable dans les urines, et à l'examen de l'apparition d'acides cétoniques à chaîne latérale dans les urines. L'enfant fut soumise à un régime pauvre en protéine et se développa normalement. Elle a maintenant neuf ans n'a plus eu d'épisodes pathologiques semblables et est d'une intelligence normale.

GOEDDE (7) décrit en 1970 deux familles scandinaves qui furent affectées d'une maladie des urines à odeur de sirop d'érable, dans sa forme intermittente.

Dans la famille Fa une petite fille est née en juin 1961 2ème enfant, de parents en bonne santé et non apparentés. Depuis l'âge de 6 mois, elle a eu souvent des otites bilatérales moyennes. Pendant ces épisodes, elle n'a présenté aucun signes neurologiques. En septembre 62, à l'âge de 15 mois, elle fut hospitalisée à la suite d'une otite moyenne purulente bi-latérale, apparue 3 jours auparavant. Le premier jour, elle eut de la température; le 2ème jour elle n'était pas fébrile, mais par la suite, elle eut une suite de brèves convulsions et devint progressivement comateuse. A son entrée à l'hôpital, elle n'avait pas de température, était semi-comateuse et dégéçait une forte odeur de "curry". Elle avait une acidose métabolique de 7 meq/litre. Une chromatographie urinaire montra une excréation augmentée de leucine et valine. Elle resta inconsciente pendant 3 jours et eut de nombreuses convulsions avec spasmes de torsion des extrémités. Elle réagit bien au traitement et n'eut pas de séquelles.

Actuellement elle a 7 ans 1/2, son poids est normal ainsi que sa taille et son développement intellectuel. Les taux d'acides aminés dans le sérum et l'urine ont été examinés souvent et ont toujours été normaux. On a dit à sa mère de limiter l'absorption de lait et de ne pas lui ^u donner en période de température.

B. Fa est né en mars 1955. C'est le frère aîné de la petite fille. A l'âge de 8 mois il fut hospitalisé pour une otite moyenne avec température vomissements et diarrhée sans autres signes neurologiques que les vomissements. A part cet épisode il se développa physiquement et mentalement, étant considéré comme un des élèves les plus brillants de la classe. En janvier 1963, à l'âge de 8 ans il fut hospitalisé

.../...

pour vomissements et semi coma accompagnés de cris aigus et de spasmes de torsion violents. Il avait une acidose métabolique à 9 meq/litre. L'urine dégageait une forte odeur de curry rappelant l'odeur de celle de sa soeur. Malgré le traitement il sombra dans le coma, présenta des difficultés respiratoires nécessitant une intubation et ensuite une trachéotomie. Il mourut 5 jours après son admission.

Les urines et le serum montrèrent un taux excessif de valine leucine iso-leucine. On trouva un taux élevé d'acides cétométhylvalérique (provenant de l'iso-leucine).

L'autopsie révéla une dégénérescence spongieuse des couches profondes du cortex et une nécrose de la couche des grains du cervelet.

Dans le reste de la famille on ne trouva aucun autre enfant mort prématurément, ni présentant des signes neurologiques.

Dans la famille Ja, L. Ja, née en septembre 1964, 3^e des quatre filles de parents non apparentés naquit à terme après une grossesse normale et se développa normalement.

A l'âge de 1 an 1/2 elle eut une poussée de température accompagnée de somnolence. La mère nota une odeur particulière des urines.

A l'âge de 2 ans elle eut une infection des voies respiratoires supérieures et la température entre 39 et 40 pendant 2 jours. Le jour suivant la température était tombée, mais elle refusa de manger et eut des moments d'inconscience. Elle resta en opisthotonos et fut hospitalisée. A son entrée elle était inconsciente et ses réflexes étaient abolis. Elle réagissait à la douleur mais pas à d'autres stimuli.

L'urine avait une forte odeur de sirop d'érable évoquant la maladie qui nous concerne, et donnant une réaction fortement positive à la 2,4 dinitro phényl-hydrazine.

pour vomissements et semi coma accompagnés de cris aigus et de spasmes de torsion violents. Il avait une acidose métabolique à 9 meq/litre. L'urine dégageait une forte odeur de curry rappelant l'odeur de celle de sa soeur. Malgré le traitement il sombra dans le coma, présenta des difficultés respiratoires nécessitant une intubation et ensuite une trachéotomie. Il mourut 5 jours après son admission.

Les urines et le serum montrèrent un taux excessif de valine leucine iso-leucine. On trouva un taux élevé d'acides cétoéthylvalérique (provenant de l'iso-leucine).

L'autopsie révéla une dégénérescence spongieuse des couches profondes du cortex et une nécrose de la couche des grains du cervelet.

Dans le reste de la famille on ne trouva aucun autre enfant mort prématurément, ni présentant des signes neurologiques.

Dans la famille Ja, L. Ja, née en septembre 1964, 3^e des quatre filles de parents non apparentés naquit à terme après une grossesse normale et se développa normalement.

A l'âge de 1 an 1/2 elle eut une poussée de température accompagnée de somnolence. La mère nota une odeur particulière des urines.

A l'âge de 2 ans elle eut une infection des voies respiratoires supérieures et la température entre 39 et 40 pendant 2 jours. Le jour suivant la température était tombée, mais elle refusa de manger et eut des moments d'inconscience. Elle resta en opisthotonos et fut hospitalisée. A son entrée elle était inconsciente et ses réflexes étaient abolis. Elle réagissait à la douleur mais pas à d'autres stimuli.

L'urine avait une forte odeur de sirop d'érable évoquant la maladie qui nous concerne, et donnant une réaction fortement positive à la 2,4 dinitro phényl-hydrazine.

une augmentation de leucine, valine, iso-leucine. Elle fut hospitalisée à ce moment là, et présenta alors une sévère pneumonie staphylococcique qui réagit bien au traitement et ne fut pas accompagnée de troubles neurologiques.

A l'âge de 19 mois on la montra à l'Institut National de la Santé. C'était une enfant gentille avec une expression hébétée. Elle pesait 10,860 Kgrs mesurait 84 cm. Sa peau et ses cheveux étaient clairs. On notait un faible hypertelorisme. Le reste de l'examen physique était pratiquement normal; les reflexes normaux aucun signe de focalisation; seule une légère hypotonie générale était notée. L'enfant ramassait de petits objets avec l'une de ses mains et les transportait avec l'autre. Elle pouvait s'asseoir avec un support, mais ne parlait pas.

Les examens para-cliniques montrèrent une anémie, une hyperuricémie et une acidose systémique faible. La radio du crâne était normale exceptée la distance interorbitale aux limites supérieures de la normale. Un E.E.G. révèle des rythmes normaux à l'arrière plan avec une activité épileptiforme multifocale.

Durant l'hospitalisation l'anémie disparut complètement grâce à une thérapeutique avec du gluconate ferreux oral.

A la suite d'un certain nombre d'essais thérapeutiques la malade fut traitée par un régime semi-synthétique parce qu'il en résulte un meilleur contrôle bio-clinique et que l'enfant semble un peu plus alerte. Mais cependant cette thérapeutique, à une date aussi tardive ne restaurera pas son intelligence.

BOISSE (1) en 1971 fit une observation de leucinoïse intermittente. L'enfant Stéphane T. est né normalement en 1964 après une grossesse normale. Les parents non apparentés ainsi que le frère aîné sont bien portants.

.../...

Jusqu'à l'âge de 16 mois le développement staturo pondéral et psychomoteur est normal sans épisode pathologique jusque là.

A l'âge de 16 mois il présente une diarrhée fébrile suivie de vomissements répétés. Ensuite apparaissent des troubles de la conscience et l'enfant devient stuporeux. Après une amélioration passagère due à l'administration d'eau bicarbonatée les vomissements reprennent et la somnolence s'accroît. L'enfant est hospitalisé.

A l'entrée l'enfant est sub-comateux sans signe de localisation neurologique avec hypotonie et areflexie généralisées, température à 39° déshydratation modérée. Les examens para-cliniques montrèrent : fonds d'yeux normaux, liquide céphalo rachidien 5,2 éléments et 1,20 g d'albumine corps cétonique très nombreux dans le sang et dans les urines acidose métabolique.

Le traitement (soluté glucosé et bicarbonaté) donne une amélioration mais 24 heures après l'enfant est dans un coma profond avec hypertonie généralisée. La respiration est de type KUSMAUL. De plus l'enfant a une otite suppurée bilatérale.

Mais 6 jours après le début une amélioration progressive apparaît et en 48 heures un état de conscience normal est retrouvé, l'acidocétose s'est corrigée.

Douze jours après le début, le retour à l'état normal est complet : aucun signe résiduel ne persiste. Le quotient de développement est à 65. La chromatographie des Acides Aminés urinaires est normale 10 jours après le début.

Six mois plus tard, à 23 mois l'enfant marche depuis 2 mois est agité et irritable; l'examen neurologique est normal et le Q.D. est à 65.

Quelques jours plus tard; le matin : troubles de l'équilibre; quelques mois plus tard il présente le même épisode après un accès de vomissements et de cétonurie.

.../...

A 3 ans après plusieurs vomissements l'enfant tombe dans le coma avec acido-cétose.

Deux mois plus tard une analyse rétrospective du dossier amène au diagnostic de leucinose sur la mise en évidence d'une céto-acidurie et l'accumulation dans le sang et les urines des trois Acides Aminés ramifiés (valine leucine iso(leucine)). Aucune odeur particulière de l'urine n'a encore été notée.

L'enfant est soumis à un régime restreint en protéine qui amène une amélioration très nette du comportement et fait disparaître les accès de vomissements avec ataxie mais n'empêche pas la survenue de 2 nouveaux épisodes subcomateux à l'occasion de maladies infectieuses intercurrentes mais qui réagissent bien au traitement institué (perfusion de glucose et de bicarbonate).

Au moment de cette publication l'enfant âgé de 5 ans et 9 mois a un développement somatique excellent mais présente une débilité mentale moyenne (Q.D. : 70)

Toujours en 1971 en Scandinavie VAN DER HOST (10) et WADMAN décrivent un autre cas de leucinose.

Le jeune W était le plus jeune de 5 enfants en bonne santé. Une soeur mourut à l'âge de 21 mois elle eut une infection respiratoire avec vomissements et acidose métabolique qui ne put être enrayée. Une odeur particulière fut remarquée dans les urines. Elle eut certainement la même maladie que son frère.

Le jeune W. fut hospitalisé à l'âge de trois mois pour vomissements déshydratation et sub-coma. Il avait une acidose métabolique. Un E.E.G. montra un désordre dans l'hémisphère gauche. Un traitement par perfusion de bicarbonate amena une disparition de l'acidose et une amélioration de l'état clinique.

A l'âge de 9 mois il fut à nouveau hospitalisé pour une infection respiratoire.

A l'âge de 11 mois on observa une ataxie passagère.

A ce moment là une chromatographie sur

papier montra une augmentation des Acides Aminés ramifiés dans les urines. Les acides cétoniques correspondants étaient également augmentés. Au cours d'une gastro-entérite on observa une odeur particulière des urines.

A l'âge de 17 mois avant qu'une diète protéique fut instituée le petit garçon eut une grave ataxie. L'E.E.G. était anormal. Un psychologue qui examiné l'enfant trouva un important retard dans son développement.

A partir de ce moment là on décida de traiter ce malade par une diète protéique selon les directives de IRFLAND.

Trois semaines après le début du traitement quand le patient eut 18 mois des analyses du plasma et de l'urine montrèrent une diminution des Acides Aminés mais on dut ajouter au régime de la méthionine, de la tyrosine et de la phénylalanine car le taux de ces Acides Aminés avait diminué.

En dehors de deux nouveaux épisodes à 21 mois et 23 mois dus à des infections où on trouva une augmentation des Acides Aminés dans le sang l'enfant ne présenta plus aucun épisode jusqu'à ce jour.

Peu après le début du traitement diététique l'ataxie disparut.

A l'âge de 20 mois l'E.E.G. était normal.

A l'âge de 28 mois le retard de la fonction motrice était en voie de disparition.

A l'âge de 3 ans le développement mental du garçon correspondait à la normale, la parole était encore retardée mais ses frères avaient eu également des difficultés de la parole, son développement physique était satisfaisant et il ne présenta plus de symptômes cliniques de leucinose.

FISCHER, GERRITSEN (6), en novembre 1971 décrivent une jeune fille de 19 ans atteinte d'une forme particulière de leucinose.

C. S. est née en 1961. Elle a été dépistée

au cours d'examens de routine effectués lors des tests d'évaluation de développement. Elle venait de milieu rural et ses parents étaient fermiers et d'un niveau assez simple. Elle avait six frères. C. S était obèse. Des examens cliniques et para-cliniques comprenant les examens du système nerveux des analyses de sang et d'urine des radios du crâne et des poumons, un E.E.G. furent normaux. Cependant dans les urines on trouva un taux important d'Acides Cétoniques à chaine ramifiée. De plus elle avait une aminoacidurie légère.

Les tests psychologiques montrèrent que C.S était une fille gentille coopérative mais très anxieuse. Les résultats de ces tests la placèrent dans une catégorie aux limites du fonctionnement intellectuel.

Au cours des examens ultérieurs on constate que C.S avait toujours dans les urines et dans le sang des Acides Aminés à chaine latérale en quantité anormale ainsi que des Acides Cétoniques. Mais jamais il n'y eut d'odeur particulière dans les urines.

En janvier 1972 HAMBRAEUS et WESTPHALL (5) décriront un cas où une hypoglycémie cétosique s'associe à une aminoacidurie des Acides Aminés à chaine ramifiée.

K.S. est né en 1964. Il est le 2^e enfant de parents non apparentés et en bonne santé.

Pendant la grossesse sa mère eut un taux constant de protéinurie et une tention artérielle à 19/12. L'accouchement eut lieu avant terme (trois semaines).

A la naissance l'enfant était mou, avait une respiration irrégulière et un Apgar à 5. Pendant la période néo-natale il eut des convulsions et une absence de reflexe de Moro. Un examen ophtalmologique montra une cataracte bilatérale et des opacités de la cornée.

Des examens répétés et suivis révélèrent que son développement somatique et psychomoteur était très en retard.

.../...

A 4 ans 1/2 il était microcéphale (périmètre crânien 45, taille 88 cm et poids 10,3 kgs). Il avait alors un développement moteur de 7-8 mois. Il ne pouvait se tenir debout et ne disait que deux ou trois mots. Un examen clinique se révéla normal. Un examen neurologique montra une dystonie généralisée mais pas d'hyperkénésie ou d'ataxie. Tous les réflexes étaient vifs. De juin 1967 à décembre 1968 il eut 5 périodes semi-comateuses qui durèrent 6 à 12 heures.

La veille de ces épisodes il ne voulait pas manger. Le matin suivant il vomissait continuellement et semblait peu à peu dans un état comateux. Deux de ces épisodes furent associés avec des convulsions.

On observa une odeur particulière de l'urine au cours de ces épisodes; mais ses parents remarquèrent que parfois le jeune garçon avait une odeur de sirop d'érable. On pensa à une forme particulière d'épilepsie

En janvier 1969 le garçon avait 6 ans et eut un épisode plus grave. A 7 heures du matin il commença à vomir beaucoup; 1/2 heure plus tard il eut une série de mouvements convulsifs toniques avec raideur des bras et des jambes et avec des mouvements mineurs des yeux et de la mâchoire. Il sombra dans le coma et fut hospitalisé. Il réagissait aux stimuli douloureux et ses pupilles réagissaient à la lumière. Il n'eut pas d'autres convulsions. Le taux d'acétone dans les urines était positif. Au bout de quelques heures l'enfant sortit du coma mais resta semi-somnolent pendant 36 heures.

En juin 1969 il eut son 7e épisode avec convulsions vomissements et coma. Sa glycémie à son arrivée à l'hôpital était 21 mg/100 ml. Du glucose en solution lui fut administré et les convulsions stopèrent.

Cinq autres épisodes eurent lieu entre décembre 1968 et juillet 1970. Tous arrivaient le matin et associaient, vomissements, convulsions,

.../...

coma et glycémie entre 18 et 25 mg/100 ml. Tous les épisodes furent traités au glucose intra-veineux et le malade allait mieux presque immédiatement.

Des E.E.G. pratiqués dans les intervalles normaux révélèrent de légères anomalies avec une activité de base faible pour l'âge mais ^{sans} des signes épileptogènes ou disrythmiques.

Les E.E.G. furent normaux. Des radiographies montrèrent des signes d'ostéoporose liés à une inaction musculaire.

A 6 ans c'était un nain microcéphale avec imbecilité, retard moteur sévère et cataracte congénitale.

Au cours des épisodes de coma le taux des Acides Aminés à chaîne ramifiée était augmenté dans le sang mais pas dans les urines.

Le taux des acides cétoniques était augmenté dans les urines au cours des épisodes aigus mais était normal en dehors des crises.

AUTEURS	DANCIS I	DANCIS 2	DANCIS 3	GOEDDE I	SCHULMANN	BOISSE	FISCHER	HAMBRAENS	GOEDDE 2	GOEDDE 3	VAN DER HOST	CAS ETUDIES
SEXE		M	F	F	F	M	F	K	L	F	M	F
Age de la lè ma clinique	8 ans	10 mois	16 mois	15 mois	20 mois	16 mois	19 ans	4 ans	8 mois	I an I/2	3 mois	6 ans I/2
Episode déclen- chant	Fièvre	Voyage agmyda- lectomie	Otite	Otite		Otitis Rougeole Oreillons jeune			Otite	Fièvre infect.	Infec- tion	O
Tr. di- gestifs	Vomis- sements	O	O	O	O	Vomis- sements	O	Vomis- sements	Vomis- sement	vomis- sements	vomis- sements	vomis- sements
Ataxie	O	+	+		O	+	O	O	-	O	+	O
Tr. Consc. (Torpeur Coma)	+	+	+	+	O	+	O	Coma	+	+	+	O
S. neuro- logiques	-	-	-	+	O	hypotonie Accès d' Hypertonie	O	dystonie généra- lisée	-	+	O	O
Convul- sions	-	-	-	+	O	O	O	+	+	O	O	O
Dév. Psy- cho moteur	N.	N.	N.	N.	enf.ret.	QD 70	QI 76	retardé	N.	N	retard mental	O
E.E.G.	-	-	-	-	activité épilepti.	N.	O	activité faible	-	+	faible activité	O
Odeur des urines	+	+	+	+	+	+	O	+	+	+	+	O
Acido- cétose	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Hypogly- cémie	-	-	-	-	-	O	-	+	-	-	+	+

Acides Cétoniques	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Acides Aminés SANG	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Acides Aminés URINE	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	0
Nbre d'ac- cés avec perte de conscience	I	2	4	i	0	4	0	I2	2	I	Plusieurs
Symptoma- tologie inter-cri- tiques	0	0	0	0	Retardée	+	Retar- dé	Retardé	0	0	Retard psycho- moteur
Age d'ins- titution du régime hypopro-	0	19 mois	25 mois	Bien portant (7ans I/2)	Retardé	39 mois	0		0	2 ans	9 ans
Etat Actuel à la date de publication.)	Décédé à l'âge de 8 ans	Décédé à l'âge de 4 ans I/2	Bien port.	Bien port.	Retardé	Bien port.	Retardé	Retard mental révélé	Décédé à l'âge de 8 ans	Bien portant (5 ans)	normal
Décarbo- xylase	A	A	A	A	I5 à 25%	I4 à I7% (Valine)	A	A	A	A	A
S. biolo- gique inter- critiques	0	0	0	0	+	+	+	+	0	0	0
TABLEAU COMPARATIF DES DIFFERENTS CAS ETUDES DE LEUCINOSE INTERMITTENTE											

2) - FORMES CLINIQUES

Après l'étude des quelques publications qui ont été faites jusqu'à présent sur la leucineose intermittente nous remarquons tout de suite la diversité des formes cliniques. En effet si la plupart des cas étudiés ont une symptomatologie classique et des signes intermittents 3 cas se distinguent par des formes particulières.

Dans sa forme classique qui correspond aux cas étudiés par DANCIS (2) GOEDDE (7) BOISSE (1) et VAN DER HOST (10) l'apparition du premier épisode est retardé et apparait entre 3 mois (VAN DER HOST) et 8 ans (DANCIS).

Jusque là l'enfant était normal. Ce début tardif est provoqué par des cause extrinsèques : infections, interventions chirurgicales ect.

La symptomatologie clinique des accès est caractérisée par des troubles de la conscience allant de l'obnubilation légère au coma profond parfois terminal (DANCIS I et 2 - GOEDDE 2) accompagnés de signes neurologiques (GOEDDE I et 2) d'ataxie ou de crises convulsives. La durée des troubles est variable.

Dans les observations de DANCIS et GOEDDE le développement psycho-moteur est normal. Seuls les malades de BOISSE et VAN DER HOST ont un retard modéré et stable entre les différents accès. De plus, seul le malade de BOISSE gardera un déficit mental qui existait certainement avant l'accès initial. Quant au malade de VAN DER HOST à partir du moment où il fut soumis à un régime hypoprotidique il se développa normalement et à l'âge où fut fait publication il pouvait être considéré comme normal.

Des vomissements marquèrent souvent le début des accès (DANCIS I, BOISSE, GOEDDE 2 et VAN DER HOST) et sont plus ou moins rapidement suivis des troubles de la conscience.

L'odeur des urines ne se distinguent en rien qualitativement de celle des formes aiguës et sub-aiguës (sirop d'érable, caramel brûlé). Elle est notée dans toutes les observations son apparition et son intensité suivent d'assez près l'évolution et la gravité des poussées.

L'acidose métabolique est observée dans les trois observations de GOEDDE (7) et dans celle de BOISSE (I) et celle de VAN DER HOST (10)

Les troubles bio-chimiques et la leucinoïse intermittente ne sont présents que pendant les périodes critiques. Dans les intervalles qui séparent les différentes poussées il n'y a aucune anomalie de l'excrétion urinaire des Acides Aminés ou de leurs cétoacides. Seul le malade de BOISSE présentait des anomalies bio-chimiques pendant une période où il était cliniquement normal. Mais lorsque l'enfant suivait bien son régime et était bien portant le taux des Acides Aminés ramifiés est pratiquement normal.

L'étude de l'activité décarboxylasique était diminuée (14 à 17% de la normale ~~■~~ chez BOISSE) dans une période où les enfants étaient cliniquement et biochimiquement normaux. Cette activité décarboxylasique est diminuée mais non absente comme dans la forme typique néo-natale de leucinoïse. DANCIS l'a montré en étudiant 6 cas de maladie des urines à odeur de sirop d'érable typique et 6 cas de forme intermittente. La variante intermittente typique de la leucinoïse peut être considérée comme une forme partielle où une activité enzymatique résiduelle permet d'assurer un métabolisme normal ou sub-normal dans les conditions habituelles de vie. Au contraire dans les conditions exceptionnelles d'un stress, la capacité enzymatique est dépassée et la maladie s'exteriorise sur le plan bio-clinique. La surcharge en Acides Aminés ramifiés est réalisée soit par un excès d'apport protéidique alimentaire soit par un catabolisme endogène excessif.

Par contre les observations décrites par SCHULMANN (9) - FISCHER (6) et HAMBRAENS (5) sont très différents.

Les deux premiers cas, ceux de SCHULMANN et de FISCHER ont été découverts fortuitement lors d'examens à la recherche d'arriération mentale, l'un celui de SCHULMANN (9) chez une fillette de 20 mois, l'autre chez une jeune fille de 19 ans.

Dans l'un comme dans l'autre cas on n'avait observé aucun troubles cliniques comparables à ceux de la leucine intermittente classique ni troubles digestifs, ni signes neurologiques, ni ataxie, ni troubles de la conscience.

Par contre une odeur de sirop d'érable dans les urines est observée par la mère de la petite fille dont le cas est étudié par SCHULMANN. Chez la jeune fille de 19 ans on ne remarque pas d'odeur particulière dans les urines.

Le développement mental était très perturbé dans les deux cas : la petite fille avait un retard de développement marqué qui l'amena en consultation. Quant à la jeune fille son QI était de 75.

Les examens de laboratoire montrèrent que la petite fille aussi bien que la jeune fille excrétaient des Acides Aminés à chaîne ramifiée dans le sang et dans les urines ce qui les différenciait de la forme intermittente habituelle où les Acides Aminés et Cétoniques ne sont excrétés que par intermittence et les rapprochent de la forme aigue où les Acides Aminés sont excrétés tout le temps.

L'activité des déshydrogénases était de 15 à 25% de la normale chez la malade de SCHULMANN. Chez la malade de FISCHER (6) cette activité était très diminuée. Ce qui les différencie de la forme aigue où l'activité décarboxylasique est pratiquement nulle.

Ainsi ces deux études permettent d'envisager une 3ème forme de leucinose avec excrétion continuelle d'Acides Aminés à chaîne ramifiée les malades étant physiquement bien portants.

Le 3ème cas particulier est différent de toutes les formes de leucinoase décrites jusqu'ici.

Ce malade décrit par HAMBRAENS est un jeune garçon qui présente des dommages cérébraux graves post-nataux consécutifs à la toxémie de sa mère lors de sa grossesse.

Ce malade présenta à partir de l'âge de 4 ans une série d'épisodes (en tout une douzaine) avec vomissements, convulsions, torpeur puis coma d'une durée totale de 6 à 12 heures et au cours duquel on note une hypoglycémie importante 0,2 g/litre ainsi qu'une augmentation des Acides AMinés ramifiés dans le sang et des acides cétoniques urinaires. En dehors des crises on ne trouva aucune excrétion d'Acides Aminés sanguins ou urinaires et d'acides cétoniques.

Ce cas diffère de la leucinoase classique parce que aucun trouble des protéines du plasma n'a été ~~marqué~~ remarqué lors du régime riche en protéine.

Ce malade est différent des cas typiques d'hypoglycémie cétosique aussi bien que la forme variante de la leucinoase par son retard mental, grave, son syndrome de paralysie cérébrale, le tout en accord avec le dommage cérébral à une toxémie gravidique.

3) REVUE GENERALE - PATHOGENIE

La plus part des cas décrits ci-dessus évoquent un trouble enzymatique à l'origine de la leucinoase intermittente.

GOEDDE (7) a montré que les patients affectés de la forme intermittente ont toujours des activités résiduelle de l'oxydase. La diminution des oxydations des acides cétoniques dans de tels cas peut être causée par une inhibition compétitive. De toutes façons dans la forme classique, les deux parents ont des activités enzymatiques réduites, alors que dans la forme intermittente un seul des parents a une activité réduite. Des observations faites par GOEDDE dans un autre cas de leucinoase intermittente mettent l'accent sur un défaut isolé de l'oxydation des Acides cétoniques dans la leucinoase intermittente.

VAN DER HOST (10) pense que si l'accumulation de valine, leucine et iso-leucine est certainement due à un déficit des deshydrogénases, d'autres facteurs peuvent être évoqués, tels que l'inhibition d'une activité de l'enzyme par des acides cétoniques apparentés et une co-induction des deshydrogénases par des acides aminés apparentés.

Les résultats expérimentaux peuvent être interprétés de 2 façons : si un complexe enzymatique simple est responsable de l'oxydation des 3 acides cétoniques de la chaîne latérale, ou alors s'il y a des enzymes multiples, ils sont sujets à une coordination très exacte dans leur coordinité.

Quel que soit le mécanisme exact dans la forme classique le déficit enzymatique est complet alors que dans la forme intermittente les activités décarboxylasiques sont réduites.

Par contre le cas décrit par HAMBRAEUS pose le problème pathogénique et l'hypoglycémie cétosique

associée à la leucinose.

En effet une hypoglycémie a été constatée dans un certain nombre de cas. Son mécanisme a fait envisager une hyperinsulinisme par leucine ~~sensibilité~~, une diminution de la neoglycogénèse et de la glycogénolyse. Plus récemment, on a pensé à un trouble de l'absorption intestinale de glucose : épreuve de tolérance au glucose plate normalisée sous traitement.

Le malade d'HAMBRAEUS (5) lors de deux épisodes pathologiques avec hypoglycémie spontanée présentait une augmentation de sécrétion d'insuline.

Par contre, lors des épreuves de charge en leucine, valinetet iso-leucine, les taux d'insuline ne furent pas accrus d'une façon significative malgré l'hypoglycémie proportionnelle (glycémie inférieure à 0,4 g/l)

Lors des régimes cétoniques la cétonurie apparut au bout de 9 heures; 18 heures après le 1er repas le malade était semi-comateux et la glycémie était à 0,17 g/l. Mais dès la prise de glucose intraveineux l'enfant sortit du coma. Pendant le régime cétonique on observa une augmentation de la concentration sanguine en acides aminés ramifiés et une augmentation de l'excrétion urinaire des acides cétoniques. Ces résultats sont en accord avec ceux observés lors des épisodes d'hypoglycémie spontanée.

Lors de ces épisodes aigus avec vomissements convulsions et coma une incapacité passagère à métaboliser les acides cétoniques de la chaîne ramifiée suggère le diagnostic de leucinose intermittente. Mais dans les cas typiques de leucinose intermittente les taux des acides aminés ramifiés plasmatiques sont plus élevés que dans le cas décrit par HAMBRAEUS. Ce qui prouve bien que ce cas est bien différent des leucinoses typiques.

Mais cet exemple montre que des cadres cliniques bien définis tels que comas acidotiques, accès d'ataxie, vomissements avec cétose surtout s'ils prennent une évolution répétitive doivent désormais

être ouverts à une telle pathologie. On ne peut qu'être frappé de la grande analogie entre certaines observations précitées et les formes graves ou neurologiques de la "cétose fonctionnelle périodique" avec acidose et parfois hypoglycémie. Dans ce syndrome encore mal connu on peut penser qu'un petit nombre de cas relèvent d'une pathologie enzymatique spécifique.

Ainsi, nous voyons qu'il existe différentes manières d'envisager une augmentation des Acides Aminés ramifiés : dans la plus part des cas, on pense qu'il s'agit d'un trouble enzymatique entraînant une accumulation de valine, leucine et iso-leucine et des acides cétoniques correspondants. Mais on ne sait pas encore à quoi est dû ce défaut enzymatique.

Par contre certains auteurs pensent que l'hypoglycémie peut induire l'augmentation des Acides Aminés cétoènes par augmentation de la consommation d'acide d'origine musculaire qui servent à la néoglycogénèse hépatique.

4 - REVUE GENERALE - Genetique -

Du point de vue génétique la comparaison clinique biochimique et enzymatique de ces observations avec les formes classiques de leucinose permet de penser que les variations phénotypiques observées répondent à une mutation génétique particulière.

Plusieurs faits confirment cette hypothèse au sein d'une même fratrie la forme observée est toujours identique. Dans les cas de leucinose typique publiée jusqu'à présent aucune forme ne peut se rapprocher de la variante intermittente et tardive. Ce n'est pas non plus une manifestation hétérozygote puisque les parents d'enfants porteurs de leucinoses typiques sont toujours cliniquement sains.

Le déficit enzymatique apparaît très différent dans la forme classique les 2 parents ont des activités enzymatiques réduites (environ 50%) alors que dans la forme intermittente 1 seul parent a une activité réduite (GOEDDE (7)). Ce phénotype est hérité comme la manifestation hétérozygote d'un gène autosomal. L'autre parent et les personnes apparentées montrent tous des valeurs normales d'activité dans le test hétérozygote.

Les patients affectés de la forme intermittente ont toujours des activités résiduelles tandis que dans la forme classique les patients sans type homozygote n'ont aucune activité.

GOEDDE a suggéré que les parents ayant une activité enzymatique normale pourraient être hétérozygotes pour un allèle particulier commandant la synthèse d'une protéine qui recombinaisonnée avec une chaîne polypeptidique normale donnerait une enzyme fonctionnelle tandis que recombinaisonnée avec une chaîne altérée (hétérozygote de la forme classique) elle donnerait une enzyme partiellement ou non fonctionnelle.

VI

LE TRAITEMENT

Le traitement des leucinoses intermittentes comprend 2 parties :

- le traitement des accès
- le traitement au long cours.

Le traitement des accès doit être institué d'urgence; il comprend :

- 1) le traitement de l'infection déclenchante;
- 2) la suppression de tout apport calorique suffisant pour éviter le catabolisme endogène;
- 3) la correction de l'acidose.

Dans la plupart des cas, les perturbations cliniques et biochimiques s'effacent dans un délai de quelques heures à quelques jours d'autant plus vite que le traitement a été rapidement mis en place. Cependant dans trois observations (DANCIS I et 2, GOEDDE 2) l'évolution s'est faite vers la mort.

Le principe du traitement au long cours est simple. Le malade est placé sous régime d'où sont exclus les Acides Aminés de la branche latérale transitoire, avec des suppléments de carbohydrate, graisse, vitamines et sels minéraux. Quand les taux d'acides aminés sont revenus normaux les acides aminés à chaîne ramifiée sont ajoutés au régime dans des quantités qui maintiennent les taux à la normale ou légèrement au dessus. Quand tout est stabilisé les autres aliments sont rajoutés. Le but de l'addition d'aliments naturels est d'éviter l'omission de composants essentiels.

L'influence de l'apport protidique sur les manifestations biochimiques de la maladie a été bien mise en évidence chez le malade de BOISSE pour lequel

.../...

la tolérance se situe entre 1,7 et 2,4 g/kg/jour. Cette notion de tolérance est individuelle et variable d'un malade à l'autre mais doit être précisée car elle permet de fixer l'apport protidique quotidien.

L'effet de ce régime est certainement bénéfique toujours chez le malade de BOISSE I sur le plan biochimique tous les troubles se sont normalisés; sur le plan clinique, les variations de quotients intellectuels ne sont pas significatives, mais le comportement et en conséquence les possibilités éducatives se sont beaucoup améliorées.

De plus cette restriction protidique modérée a été compatible avec une croissance staturo-pondérale normale.

Les deux derniers malades de DANCIS (3 et 4) après avoir été soumis à un régime pauvre en protéine se développèrent normalement, mais l'avant dernier à la suite d'une agmydalectomie qui entraîna un accident majeur avec hémorragie et coma mourut.

La troisième malade de GOEDDE (7) fut mise à une diète semi-synthétique qui ne faut pas conclure. Elle fut ensuite soumise à un régime sans lait et actuellement elle n'a plus eu de crises et n'a aucune séquelle ni psychique ni physique.

Le malade de VAN DER HOST(10) présentait à l'âge de 17 mois, lorsque il fut mis à la diète protidique un retard de développement important ainsi qu'une grave ataxie. Peu après le début du traitement l'ataxie disparut et à l'âge de trois ans le développement mental du garçon correspondait à la normale.

Les malades de SCHULMANN (9) et de FISCHER (6) furent soumis à un régime semi-synthétique, mais étant donné l'état initial (mental), le régime amena une amélioration du caractère et du comportement mais non une restauration de leur intelligence.

.../...

Les malades atteints de forme intermittente de leucinose à forme typique lorsqu'ils sont soumis à un régime pauvre en protéine ou même à un régime lactée présentent moins d'attaques et surtout se développent normalement et même s'améliorent sur le plan psychique. Mais ce sont des enfants fragiles et l'état d'équilibre obtenu par le régime reste cependant précaire et n'empêche souvent pas la survenue d'accidents majeurs à l'occasion d'infections intercurrentes. Ce sont des malades sensibles aux agressions de toute nature et ceci doit rester présent à l'esprit en particulier au moment de décisions chirurgicales.

Ainsi la leucinose dans sa forme intermittente est une maladie exceptionnelle qui rentre dans le cadre des maladies métaboliques de description récente dont l'acidose est le trait dominant et dont le nombre s'accroît rapidement. Mais on peut se demander si l'incidence de cette anomalie métabolique surtout sous des formes atypiques et dégradées n'est pas plus grande qu'on ne pense. De toute façon il n'est pas sans intérêt d'en faire le diagnostic en raison du caractère imprévisible de l'évolution et du rôle préventif et efficace de la restriction protidique.

VII

COMMENTAIRES

RAPPEL DE L'OBSERVATION

Avant d'envisager de comparer notre observation avec celles déjà parues, il est nécessaire de faire un bref rappel du cas de la jeune Joelle F.

Du point de vue clinique, notre observation est caractérisée par la survenue de crises de vomissements, incoercibles apparaissant brutalement, sans cause apparente. Ils ne sont accompagnés d'aucun autre trouble fonctionnel ou désordre métabolique. Ils entraînent par leur intensité des désordres nutritionnels. Ils ne sont prévénus ou réduits par aucun médicament ou régime alimentaire. Le premier épisode survient alors que l'enfant avait 6 ans et ces épisodes se renouvellent ensuite tous les 2 mois puis tous les mois..

En dehors de ces vomissements, il n'existe aucun autre signe fonctionnel, et surtout pas d'odeurs caractéristiques dans les urines.

De plus, l'enfant ne présente aucun retard psycho-moteur et a un développement tout à fait normal pour son âge.

Du point de vue biologique, le diagnostic de leucinoïse intermittente a pu être porté par l'augmentation des acides aminés ramifiés, leucine, iso-

leucine et valine lors d'un épisode de vomissement aiguë; en juin 1972.

Le diagnostic a été confirmé par une augmentation de l'élimination urinaire des acides cétoniques et surtout par la présence d'allo-leucine qui est spécifique, d'une anomalie du métabolisme des acides ramifiés au niveau de la décarboxylation oxydative.

Par contre, on note l'absence d'hypoglycémie, et les épreuves de charge en valine, leucine et iso-leucine, pratiquées en août 72, ont été tout à fait normales. De plus le taux des acides lactiques et pyruviques a été tout à fait normal.

Dés juin 72, l'enfant est soumise à un traitement diététique hypoprotidique qui est bien supporté, et on constate une très nette amélioration : les épisodes de vomissement s'espacent, sont moins intenses et le taux des Acides Aminés ramifiés sanguins est pratiquement normal.

Notre observation est tout de même incomplète car il manque l'étude de la parenté de cette petite fille, parents, frère et soeur. Mais surtout, l'étude enzymatique n'a pu être faite, la famille ayant refusé toute nouvelle hospitalisation et par suite toute nouvelle investigation.

II - Notre observation est très proche de la première observation de DANCIS (2), GOEDDE (7) et BOISSE (4) par l'importance des vomissements. DANCIS montre dans une même famille Scandinave, un frère et une soeur qui présentèrent des épisodes de vomissements, avec troubles de l'état général de survenue brutale et sans cause apparente chez des enfants dont le développement psycho-moteur était normal, mais le petit garçon mourut alors qu'on trouva une augmentation du taux des acides aminés ramifiés et des acides cétoniques chez la petite soeur.

Le 2ème cas décrit par GOEDDE (7) montre un petit garçon qui présenta 2 épisodes de vomissements.

l'un à l'âge de 8 mois avec température et diarrhée mais sans autres signes neurologiques et un autre à l'âge de 8 ans, bientôt suivi de troubles de la conscience, difficultés respiratoires, entraînant la mort au bout de 5 jours. Toutefois, entre ces deux épisodes l'enfant se développa normalement aussi bien physiquement que mentalement.

L'enfant décrit par BOISSE (I) commença ainsi par présenter des vomissements, entraînant des troubles de l'état général, ces épisodes de vomissements survenant jusqu'à ce que l'enfant soit soumis à un régime hypotroïdique.

Dans tous ces cas comme dans notre observation le taux des Acides Aminés ramifiés est augmenté lors des épisodes aigus et revient à la normale après traitement diététique et entre les épisodes. Il en est de même du malade décrit par VAN DER HOST (10) bien que celui-ci présente un retard de développement important avant qu'il ne soit soumis à un régime hypotroïdique. De même le malade de BOISSE (I) présente un retard psycho-moteur.

III - Notre observation se singularise par différents points :

Tout d'abord, on n'a jamais noté d'odeurs caractéristiques des urines, alors que dans toutes les observations, c'était un signe capital, sauf, bien entendu dans l'observation de FISCHER (6), qui est très particulière et très différente de la notre par bien des points.

Ensuite l'enfant n'a présenté que des vomissements sans aucun autres signes neurologiques, ni ataxie, ni coma, ni convulsions, ni hypotonie.

IV - Par contre notre observation est très différente des observations de SCHULMANN (9), HAMBAERTS (5) et FISCHER (6).

Les malades décrits par SCHUMANN et FISCHER ont été découverts fortuitement, lors d'examen systématique à la recherche de l'étiologie d'une arriération mentale. Dans ces 2 cas, il n'y avait jamais eu d'épisodes aigus de vomissements, comme dans notre cas, mais par contre une odeur de sirop d'érable dans les urines est observée chez la petite fille décrite par SCHULMANN.

Contrairement à notre observation, dans les 2 cas le développement mental était très retardé. De plus la jeune fille aussi bien que la petite fille excrétaient continuellement des Acides Aminés à chaîne ramifiée dans le sang et dans les urines ainsi que les acides cétoniques correspondants dans les urines. Dans les deux cas les malades étaient en bon état général.

Notre observation est aussi très différente de celle d'HAMBRAENS (5) parce que dans ce dernier cas, l'enfant présente un très important retard de développement et ensuite lors des épisodes de vomissements une hypoglycémie très importante, accompagnée d'une augmentation transitoire des Acides Aminés ramifiés sanguins et urinaires.

Ainsi notre observation entre bien dans le cadre des leucinoses intermittentes à forme typique, tout en étant une forme atténuée, mais est différente des leucinoses intermittentes à forme particulière.

V - Les hypothèses pathogéniques que l'on peut formuler pour notre observation sont difficile en l'absence d'étude enzymatique et dynamique métabolique.

Deux points surtout sont à discuter : ce sont le problème enzymatique et l'hypoglycémie.

Dans notre observation, nous pensons qu'il existe une anomalie transitoire enzymatique responsable de l'augmentation des Acides Aminés ramifiés dans le sang et dans les urines. Le déficit enzymatique

serait incomplet et permettrait une activité enzymatique suffisante pour satisfaire les besoins normaux de la vie, cette activité serait insuffisante lors de stress, ou d'agressions; ceci a été démontré dans les observations de GOEDDE (7) et VAN DER HOST (10). Mais dans notre observation les vomissements sont survenus apparemment sans cause. La question reste donc posée, surtout en l'absence d'étude enzymatique.

Bien qu'il n'y ait pas d'hypoglycémie dans notre observation, l'enfant a subi des périodes de jeûne; il vient, en effet, d'être démontré (R. Assan. XIIème réunion des endocrinologistes de Langue Française 1973) que toute période de jeûne entraîne une énorme consommation d'acides aminés d'origine musculaire qui vont servir à la néoglycogénèse hépatique. Il y a en particulier une très importante libération d'acides cétoniques, c'est à dire de leucine, iso-leucine et valine.

Notre observation pourrait être considérée comme une forme particulière de "vomissements acétoniques" dont l'origine est maintenant connue : déséquilibre du métabolisme glucido-lipidique, augmentation anormale des acides gras, réserves glycogéniques hépatiques particulièrement faibles.

Les vomissements et l'acétose par hyperproduction des corps cétoniques physiologiques (acide acétyl acétique, acide Beta butyrique et acétonique) seraient le trouble primitif, et l'augmentation des acides aminés ramifiés et des acides cétoniques correspondants seraient le désordre secondaire.

Mais contre cette hypothèse, il y a 2 faits : l'âge de l'enfant, car habituellement les vomissements acétoniques sont plus précoces.

Et ensuite la rapidité de l'augmentation des Acides Aminés ramifiés qui sont élevés après 24 H. de

vomissements, donc le jeune, alors que cette anomalie métabolique n'a jamais été décelée dans les "crises d'acétone" de l'enfant.

Peut-être y-a-t'il cependant là une hypothèse de recherche clinique. Pour aller plus loin dans le cadre de notre observation, il aurait fallu réaliser :

- une épreuve de régime cétogène
- une épreuve de jeune
- une étude du métabolisme des lipides

Il n'en était pas question avec cette famille et compte tenu du bon état clinique de l'enfant.

CONCLUSION

Ainsi nous venons d'étudier une observation de leucinoïse dans sa forme tardive et intermittente. Il s'agit d'une enfant actuellement âgée de 10 ans dont le développement a été normal jusqu'à 6 ans 1/2 et qui a présenté successivement plusieurs épisodes de vomissements incoercibles, de survenue brutale, sans cause apparente et sans trouble fonctionnel ou désordre somatique; le développement psycho-moteur était normal.

Le diagnostic a été porté, lors de son hospitalisation en juin 72, par la mise en évidence de l'accumulation dans le sang et dans les urines de la leucine, iso-leucine et valine et des céto-acides correspondants. Un régime de restriction protéique a amené une diminution des crises de vomissements et un taux d'Acides Aminés ramifiés normal.

Du point de vue pathogénique, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées. La majorité des auteurs pensent qu'il s'agit d'une anomalie enzymatique portant sur le métabolisme des Acides Aminés à chaîne ramifiée, le déficit enzymatique plus ou moins important, entraîne une annulation plus ou moins importante des Acides Aminés ramifiés valine, leucine et iso-leucine et de leurs acides cétoniques correspondants.

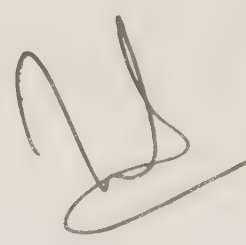
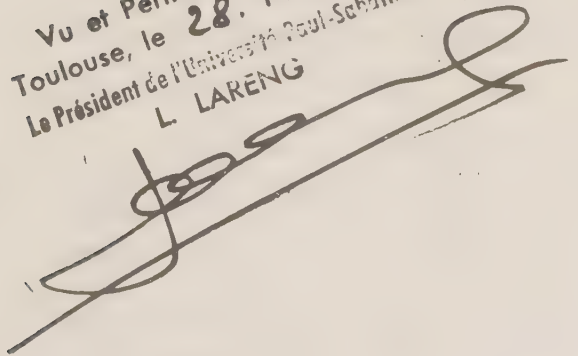
Par contre, des études récentes des effets du jeûne ont démontré que toute période de jeûne entraîne une énorme consommation d'acide aminé d'origine

musculaire qui vont servir à la neoglycogénèse hépatique. Il y a en particulier une très importante libération d'acides cétogènes : leucine, valine et iso-leucine.

Cette observation nous apporte donc une vue nouvelle sur les "crises de cétose". On peut se demander si cette maladie rare, exceptionnelle dans sa forme intermittente, sous des formes atypiques et dégradées, n'est pas plus grande qu'on ne pense. L'ensemble que nous venons de rapporter montre que des cadres cliniques bien définis, tels que vomissements avec cétose, surtout s'ils prennent une évolution répétitive, doivent être désormais ouverts à une telle pathologie. On ne peut qu'être frappée de la grande analogie entre certaines observations et les formes graves de la cétose fonctionnelle périodique, avec cétose et parfois hypoglycémie.

Il apparaît donc que la leucinose ne constitue qu'un exemple au sein d'un groupe de maladies métaboliques de description récente dont l'acidose est le trait clinique dominant et dont le nombre s'accroît rapidement. Mais même s'il s'agit de maladies rares, il n'est pas sans intérêt d'en faire le diagnostic en raison du caractère imprévisible de l'évolution et du rôle préventif du régime hypoprotidique.

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse, le 28. 1. 74
Le Président de l'Université Paul-Sabatier
L. LARÉNG



REFERENCES

- 1 - BOISSE, SAUDUBRAY et collaborateurs : la variante intermittente de la leucinoase. (étude d'une nouvelle observation) Arch. Franç. Péd. 1971, 28, 161 - 1.
- 2 - DANCIS : intermittent branched-chain Ketonuria Nyhan W. L Ed. - Mc Craw - Hill Pub 1968, 185 - 190.
- 3 - DANCIS, HUTZLER, SNYDERMAN, et COL : Enzyme activity in various forme of Peditry, vol. 01 - AUGUST 72 n2 p. 512
- 4 - DANCIS : Maladie des urines à odeur de sirop d'érable dans "The metabolic basis of inherited disease "STANBURY, WYNGARDEN, FREDRICKSON, Mc Graw nill édit. édition N° 5 1972.
- 5 - HAMBRAEUS, WESTPHAL, HAGBERG : Ketotic hypoglycaemia associated with transient branched-chain aminoacidemia A cta paediat. Scand. Janvier 1972, 01 I, 01, 09.
- 6 - FISHER, GERRITSEN : Biochemical studies on a variant of branch ed chain ketoaciduria in a 19 year old female. Pediatrics, vol. 48, N° 5, novembre 71.
- 7 - GOEDDE : Clinical and biochemical genetic aspects of intermittent branched chain ketoaciduria report of two scandinavian families. Acta Pedit. Scand. 59, 05, 1970.
- 8 - MOZZICONACCI et COLL : Les maladies métaboliques des acides amines avec arriération mentale. L'expansion éditeur 1968.
- 9 - SCHULMAN : A new variant of maple syrup urine disease Clinical and biochemical evaluation. Am. J. Med. 1970, 49 I, 118 - 124.
- 10 - VAN DER HORST and WADMAN : A variant form of branched chain keto aciduria. Acta Peadiat. Scand. 60 : 594 (594 - 1971).

Imprimerie LIORIT
82200 MOISSAC

1^{er} trimestre 1974

